ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE

InductOs 12 mg
Kit pour implant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 12 mg de dibotermine alpha*. Après reconstitution à l'aide de 8 mL de solvant, InductOs contient 1,5 mg/mL de dibotermine alpha.

*la dibotermine alpha (Protéine-2 ostéogénique humaine recombinante; rhBMP-2) est une protéine humaine dérivée d'une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Kit pour implant.

Le kit se compose de poudre de dibotermine pour solution, ainsi que du solvant (eau pour préparation injectable) nécessaire à la reconstitution de la dibotermine alpha et de la matrice.

4. PROPRIÉTÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

InductOs est indiqué dans le traitement des fractures de tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire.

Voir également section 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

InductOs doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

InductOs est préparé immédiatement avant l'usage, à partir d'un kit contenant tous les ingrédients nécessaires. Une fois préparé, InductOs contient de la dibotermine alpha à une concentration de 1,5 mg/mL (12 mg par kit).

InductOs sera implanté une fois que les traitements standards de la fracture et de la plaie seront achevés, c'est-à-dire à la fermeture des tissus mous. Le nombre de kits d'InductOs à utiliser et le volume d'InductOs à implanter sont déterminés selon l'anatomie de la fracture. D'une façon générale, chaque site de fracture est traité avec le contenu d'un kit. La dose maximum d'InductOs est de 2 kits. La surface accessible de la fracture (lignes de fracture et défauts osseux) doit être autant que possible recouverte d'InductOs. Il n'est pas nécessaire de superposer le contenu de plusieurs kits pour obtenir l'effet désiré.

Il n'y a aucune expérience chez l'homme de l'utilisation d'InductOs à une concentration de dibotermine alpha supérieure à 1,5 mg/mL.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'InductOs chez les personnes âgées (> 65 ans) sont très limitées.

La sécurité et l'efficacité d'InductOs n'ont pas été établies chez l'enfant et le nouveau-né (voir également 4.3 Contre-indications).

MODE D'EMPLOI

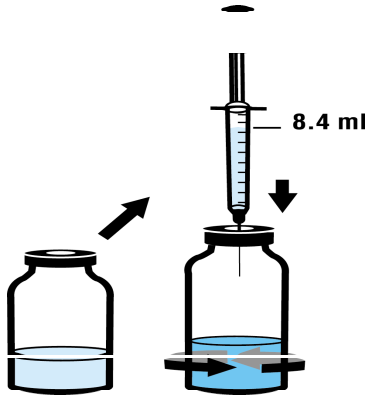
<u>Préparation du produit</u>

Dans un champ non stérile

1. En utilisant une technique aseptique, placer une seringue, une aiguille et l'emballage interne de la matrice sur le champ stérile.

2. Désinfecter les bouchons des flacons de dibotermine alpha et de solvant.

3. En utilisant une autre seringue et une autre aiguille, reconstituer le flacon de dibotermine alpha avec 8,4 mL de solvant. Injecter doucement le solvant dans le flacon contenant la dibotermine alpha lyophilisée. Renverser doucement le flacon afin d'aider à la reconstitution. Ne pas agiter. Jeter la seringue et l'aiguille après usage.



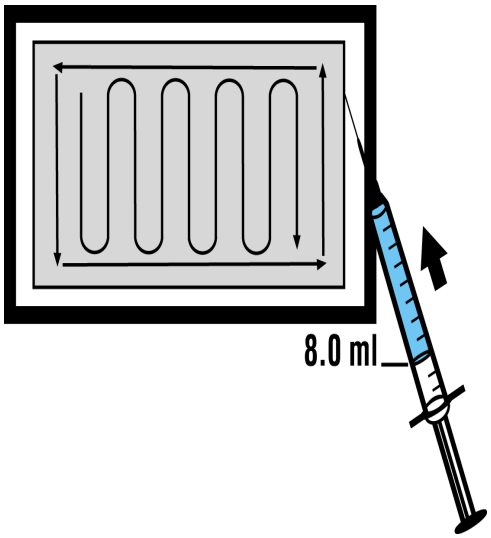
4. Désinfecter le bouchon du flacon reconstitué de dibotermine alpha. Tenir le flacon à l'envers pour faciliter l'extraction.

Dans un champ stérile

5. Ouvrir l'emballage interne de la matrice et laisser la matrice dans son plateau.

6. A l'aide de la seringue et de l'aiguille mises en champ stérile à l'étape 1, prélever, de façon aseptique, 8 mL de la solution reconstituée de dibotermine alpha du flacon situé dans le champ non stérile.

7. En laissant la matrice dans son plateau, répartir UNIFORMÉMENT la solution de dibotermine alpha sur la matrice.



8. Attendre AU MOINS 15 minutes avant d'utiliser le produit InductOs reconstitué. Utiliser dans un délai de 2 heures après préparation.

9. Si nécessaire, InductOs peut être plié ou coupé avant l'implantation. Pendant la manipulation, la perte excessive de liquide d'InductOs doit être évitée. Ne pas presser.

Note : Pour éviter de surcharger la matrice avec la solution reconstituée de dibotermine alpha :
a) préparer tout le produit InductOs en suivant les étapes 1-9 ;
b) si, suivant la configuration chirurgicale, une partie seulement du produit est nécessaire, préparer d'abord tout le produit InductOs (selon les étapes 1-9 ci-dessus), puis couper le produit à la taille désirée et jeter la partie inutilisée.

Implantation
- Réaliser la réduction définitive, la fixation et l'hémostase de la fracture avant d'implanter InductOs.
- Le volume d'InductOs implanté est déterminé par l'anatomie de la fracture et la possibilité de fermer la plaie sans trop tasser ou comprimer le produit.
- Pendant l'implantation, l'utilisation de pinces pour manipuler InductOs est nécessaire afin d'éviter une perte excessive de liquide.
- Placer InductOs de sorte qu'il recouvre la zone de la fracture et assure un bon contact avec les fragments proximaux et distaux principaux.
- InductOs peut être placé dans une lacune (sans le tasser), être plié, roulé ou enveloppé, en fonction de la géométrie de la fracture. Ne pas presser.
- InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir des espaces en présence de forces de compression.

Post-Implantation
- Ne pas irriguer la plaie, une fois que InductOs est implanté.
- Si un drain chirurgical est requis, placer le drain loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.
- Après son implantation, recouvrir complètement InductOs par les tissus mous.

4.3 Contre-indications

InductOs est contre-indiqué chez les patients présentant:

- Une hypersensibilité connue à la dibotermine alpha, au collagène bovin de type I ou à n'importe quel autre excipient du médicament,
- Une immaturité du squelette,
- Une infection active au site de fracture,
- Un syndrome des loges persistant ou des séquelles neurovasculaires d'un syndrome des loges,
- Des fractures pathologiques comme celles observées dans la maladie de Paget mais non limitées à celle-ci ou dans l'os métastatique,

- Toute malignité active ou tout patient subissant un traitement pour une tumeur maligne,
- Une grossesse.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions particulières

Généralités
InductOs est destiné à être utilisé chez des patients présentant les caractéristiques suivantes :
- une réduction et une stabilisation de fracture adéquates pour assurer la stabilité mécanique,
- un statut neurovasculaire adéquat (par ex. absence de syndrome de loge, faible risque d'amputation),
- une hémostase adéquate (fournissant un site d'implantation relativement sec),
- une absence de réparation défectueuse de large segment de l'os long, dans lequel la compression importante du tissu mou peut se produire.

Le non-respect du mode d'emploi d'InductOs peut compromettre son efficacité. L'implant ne peut être employé au site de fracture que dans de bonnes conditions de visibilité du site et avec très grand soin (voir aussi 4.2 Posologie et mode d'administration).

Les données d'efficacité n'ont été obtenues qu'à partir d'essais cliniques contrôlés dans lesquels les fractures ouvertes de tibia ont été stabilisées au moyen d'un enclouage centromédullaire (voir aussi section 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).

InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir un espace en présence de forces de compression. Les techniques de soins des fractures d'os long et des tissus mous doivent être basées sur des pratiques reconnues, y compris pour le contrôle de l'infection.

InductOs peut causer une résorption initiale de l'os trabéculaire environnant. Par conséquent, en l'absence de données cliniques, le produit ne doit pas être utilisé pour des applications directes sur l'os trabéculaire où une résorption passagère de l'os peut créer un risque de fragilité osseuse (comme dans les fractures métaphysaires, les fractures vertébrales, ou en association avec la mise en place d'une endoprothèse lors d'une fracture de hanche). Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité et la sécurité du produit en association avec une greffe osseuse.

En l'absence d'expérience, l'utilisation répétée d'InductOs est à proscrire.

Il n'existe aucune donnée relative à la sécurité et à l'efficacité de l'utilisation d'InductOs chez des patients porteurs d'une maladie auto-immune, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et la dermatomyosite/polymyosite .

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

L'utilisation d'InductOs peut provoquer une ossification ectopique dans les tissus environnants avec des complications potentielles.

De manière générale, la dibotermine alpha et le collagène bovin de type I peuvent provoquer des réactions immunitaires chez certains patients.

Anticorps anti-dibotermine alpha: 4,4% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps, contre 0,6% dans le groupe contrôle.

Anticorps anti-collagène bovin de type I: 15,7% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de type I, contre 11,8% des patients du groupe contrôle, qui n'avaient pas reçu la matrice dans leur traitement. Aucun de ces patients n'a développé d'anticorps anti-collagène humain.

Bien qu'aucune association évidente avec le résultat clinique ou les effets indésirables n'ait été observée au cours des études cliniques, le développement potentiel d'anticorps neutralisants ou de

réaction de type hypersensibilité ne peut être exclue. Une attention particulière doit être apportée sur le rapport bénéfice / risque chez les patients ayant déjà reçu du collagène injectable (voir aussi 4.3 Contre-indications). La possibilité d'une réaction immunitaire au produit devra être évaluée dans les cas où l'on suspecte un effet indésirable de type immunologique.

4.5 Interaction avec d'autres produits pharmaceutiques et autres formes d' interaction

L'utilisation d'InductOs chez des patients recevant des glucocorticoïdes n'a été associée à aucun effet indésirable apparent. Dans les études précliniques, l'administration concomitante de glucocorticoïdes a diminué la réparation osseuse (mesurée en pourcentage de changement par rapport au groupe contrôle), mais l'efficacité d'InductOs n'a pas été modifiée. Dans les essais cliniques, des effets indésirables d'intensité modérée ou moyenne en rapport avec la cicatrisation de plaie (par exemple, drainage de plaie) ont été davantage observés pour les patients traités par InductOs et recevant de façon conjointe des AINS pendant 14 jours consécutifs, que pour les patients traités par InductOs n'ayant pas reçu d'AINS. Bien qu'aucune modification n'ait été observée ultérieurement chez ces patients, une interaction entre les AINS et InductOs ne peut être exclue.

Aucune étude de métabolisme n'a été effectuée. La dibotermine alpha étant une protéine qui n'a pas été identifiée dans la circulation générale, il est peu probable qu'elle donne lieu à des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe aucune donnée relative à la sécurité et à l'efficacité d'InductOs chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, la toxicité maternelle, la mortalité embryonnaire ou la toxicité fœtale. Cependant, dans les études de tératogénicité chez le rat, il a été observé une augmentation du poids fœtal et de l'ossification du squelette pour lesquels un effet relatif au traitement ne peut être exclu. Voir aussi section 4.3. Contre-indications.

Allaitement
Il n'existe aucune donnée relative à l'excrétion de la dibotermine alpha dans le lait humain. Il n'existe aucune donnée relative à la sécurité et à l'efficacité d'InductOs chez les femmes qui allaitent. La prudence est de rigueur dans le cadre d'une prescription pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée, mais puisque InductOs n'a pas d'effet systémique, il est peu probable qu'il occasionne une gêne dans la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 1000 patients ont été évalués lors des essais cliniques, parmi lesquels plus de 650 ont été traités par InductOs. Dans les études des fractures des os longs, plus de 410 patients ont été traités par InductOs.

Les effets indésirables observés lors des essais chez les patients avec des fractures des os longs étaient en général représentatifs de la morbidité liée soit au traumatisme orthopédique, soit au procédé chirurgical. L'incidence des effets indésirables fréquents (>10%) était semblable dans les groupes contrôle et traité par InductOs, avec deux exceptions : la douleur et l'infection (chacune spécifique au membre fracturé) étaient plus fréquentes dans le groupe contrôle que dans le groupe traité par InductOs. Les effets indésirables couramment rapportés (incidence de 1% à 10%) l'ont été de manière équivalente dans le groupe contrôle et dans le groupe traité par InductOs, avec quatre exceptions : des amylasémies élevées (sans signe manifeste de pancréatite chez les patients traités avec InductOs), des céphalées, des tachycardies et des hypomagnésémies étaient significativement plus fréquentes dans le groupe traité par InductOs que dans le groupe contrôle.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté ou n'est connu.
Sur un site autre qu'un os long, les patients ont reçu jusqu'au contenu de quatre kits, c'est-à-dire une dose cumulative de 48 mg de dibotermine alpha à une concentration de 1,5 mg/mL. Aucun effet délétère n'a été observé chez ces patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Protéines Ostéogéniques, code ATC : M05BC01

La dibotermine alpha est une protéine ostéoinductrice qui induit la formation de nouveau tissu osseux au site d'implantation. La dibotermine alpha se lie à des récepteurs de surface des cellules mésenchymateuses et provoque la différenciation de ces cellules en cellules formant du cartilage et des os. Les cellules différenciées forment de l'os trabéculaire tandis que la matrice est dégradée et qu'une invasion vasculaire se produit en même temps. Le processus de formation osseuse se développe de l'extérieur de l'implant vers le centre, jusqu'à ce que tout l'implant d'InductOs soit remplacé par de l'os trabéculaire.

Le remodelage de l'os trabéculaire environnant se produit en accord avec les forces biomécaniques qui s'exercent sur lui. L'implantation d'InductOs dans de l'os trabéculaire a eu comme conséquence la résorption transitoire de l'os autour de l'implant, suivie de son remplacement par un nouvel os, plus dense. Le remodelage osseux dû à InductOs peut être responsable de l'intégration biologique et biomécanique du nouvel os induit par InductOs avec l'os environnant. L'évaluation radiographique, biomécanique et histologique de l'os induit indique qu'il fonctionne biologiquement et biomécaniquement comme l'os natif.

Des études précliniques ont suggéré que la formation d'os induite par InductOs est un processus auto-limité, formant un volume d'os bien défini. Cette auto-limitation est probablement due à la perte de dibotermine alpha au site d'implantation, ainsi qu'à la présence d'inhibiteurs de protéines ostéogéniques dans les tissus environnants. De plus, plusieurs études précliniques indiquent qu'un mécanisme de rétrocontrôle négatif au niveau moléculaire limite l'induction osseuse par les protéines ostéogéniques. Par ailleurs, des études précliniques ont indiqué qu'en cas de fracture, l'os induit par InductOs peut se réparer de lui-même d'une façon équivalente à celle de l'os natif.

Des études de pharmacologie clinique démontrent que la matrice seule n'est pas ostéoinductrice et n'est plus présente dans des biopsies pratiquées aussi précocement que 16 semaines après l'implantation.

L'efficacité d'InductOs a été démontrée dans un essai multinational, randomisé, contrôlé, en simple-aveugle de 450 patients (âgés de 18 à 87 ans ; 81% de sexe masculin) avec des fractures ouvertes du corps du tibia, nécessitant un traitement chirurgical. Les patients ont reçu (selon une distribution de type 1:1:1) soit les soins standards (groupe contrôle) comportant une fixation par enclouage centromédullaire et les soins de routine des tissus mous, soit les soins standards plus InductOs 0,75 mg/mL, soit les soins standards plus InductOs 1,5 mg/mL. Les patients ont été suivis pendant 12 mois après la fermeture des tissus mous.

Dans cet essai pivot, InductOs a augmenté la probabilité de guérison fracturaire; les patients traités par InductOs 1,5 mg/ml ont eu un risque d'échec de traitement (intervention secondaire pour aider à la guérison de la fracture) réduit de 44% par rapport aux patients du groupe de soins standards (RR = 0,56 ; CI 95% = 0,40 à 0,78). Ces résultats ont été corroborés de façon indépendante et en insu par un ensemble de radiologues. Le nombre d'interventions secondaires et ultérieures a été réduit de façon significative chez les patients traités par InductOs, en particulier en ce qui concerne des interventions plus invasives telles que la greffe osseuse et le changement d'enclouage (P=0,0326).

Dans le sous-groupe des patients qui ont reçu une fixation par enclouage centromédullaire avec alésage, le traitement par InductOs n'a pas réduit le taux d'intervention secondaire. Cependant, des différences statistiquement significatives en faveur d'InductOs ont été observées pour quelques unes des variables d'efficacité secondaire (i.e. accélération du taux de guérison des fractures et des tissus mous, réduction du taux de défaillance du matériel d'enclouage).

La proportion de patients guéris après traitement par InductOs 1,5 mg/mL était significativement plus élevée pour toutes les consultations post-opératoires à partir de 10 semaines jusqu'à 12 mois, ce qui suggère une guérison accélérée des fractures. InductOs 1,5 mg/mL était significativement efficace (en comparaison avec les soins standards) chez les patients avec ou sans antécédents de tabagisme.

Gravité des fractures : Le traitement par InductOs 1,5 mg/mL était significativement efficace pour toutes les classes de fracture, y compris les fractures sévères Gustilo IIIB (risque d'intervention secondaire réduit de 52% par rapport aux patients ayant eu des soins standards). De plus, les patients avec des fractures Gustilo III traités par InductOs 1,5 mg/mL ont eu significativement moins d'infections du membre étudié.
Concernant la cicatrisation des lésions des tissus mous, la proportion de patients était significativement plus élevée à la consultation de six semaines après le traitement dans le groupe InductOs 1,5 mg/mL, que dans le groupe soins standards (83% contre 65%; p=0,0010). La proportion de patients avec un échec lié au matériel (vis de blocage pliées ou cassées) était significativement plus basse dans le groupe InductOs 1,5 mg/mL que dans le groupe soins standards (11% contre 22% ; p=0,0174).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

InductOs est actif au site d'implantation. Lors de deux études préliminaires, des échantillons de sérum ont été collectés avant et après l'intervention chirurgicale chez quelques patients avec des fractures d'os longs. La dibotermine alpha n'était pas détectable dans le sérum.

Lors d'études sur des animaux (rats) avec de l'InductOs contenant de la dibotermine alpha marquée de façon radioactive, le temps moyen de persistance au site d'implantation était de 4-8 jours. Les taux circulants maximaux de dibotermine alpha (0,1% de la dose implantée) ont été observés dans les 6 heures suivant l'implantation. Lors d'une injection intraveineuse, la demi-vie de dibotermine alpha était de 16 minutes chez le rat et de 6,7 minutes chez le singe cynomolgus. On peut en conclure que, sur le site d'implantation, la dibotermine alpha est libérée lentement de la matrice et est rapidement éliminée lorsqu'elle arrive dans la circulation systémique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques n'indiquent aucun risque spécial pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité aiguë et suite à une exposition répétée. Dans les études de toxicité de la reproduction chez les rats, un effet relatif au traitement sur l'augmentation du poids fœtal et de l'ossification fœtale ne peut être exclu.

Le pouvoir carcinogène d'InductOs n'a pas été testé in vivo. La dibotermine alpha a montré des effets variables sur les lignées cellulaires de tumeur humaine *in vitro*. Bien que les données *in vitro* disponibles suggèrent un faible potentiel pour la promotion de croissance tumorale, l'utilisation d'InductOs est contre-indiquée chez les patients présentant une malignité active ou des patients subissant un traitement pour une tumeur maligne (voir aussi section 4.3. Contre-indications).

6. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution :
Saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium

Solvant : eau pour préparation injectable

Matrice : collagène bovin de type I.

6.2 Incompatibilités

InductOs ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions spéciales pour la conservation

Conserver à une température comprise entre 15ºC et 30ºC. Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Chaque kit d'InductOs contient un flacon de 12 mg de dibotermine alpha stérile, un flacon de 10 mL de solvant pour dibotermine alpha, une matrice stérile (7,5 x 10 cm), 2 seringues stériles de 10 mL et 2 aiguilles stériles.

La dibotermine alpha est contenue dans un flacon de 20 mL en verre de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon en plastique.

Le solvant (eau pour préparation injectable) est contenu dans un flacon de 10 mL en verre de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon en plastique.

La matrice stérile est contenue dans un emballage blister en chlorure polyvinylique (PVC) scellé avec un couvercle en Tyvek.

Les seringues stériles jetables de 10 mL sont fabriquées en polypropylène avec un piston en caoutchouc. Les aiguilles de précision stériles sont fabriquées avec de l'acier inoxydable.

6.6 Mode d'emploi et de manipulation

La dibotermine alpha doit être utilisée uniquement avec le solvant qui l'accompagne et la matrice fournie dans le kit d'InductOs. Voir aussi section 4.2. Posologie et mode d'administration.

7. DÉTENTEUR de l'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genetics Institute of Europe B.V.
Fraunhoferstrasse 15
D-82152 Planegg / Martinsried
Allemagne

8. NUMÉRO(S) DANS LE REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE LA RÉVISION DU TEXTE

ANNEXE II

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Genetics Institute, Inc.
One Burtt Road
Andover
Massachusetts 01810
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Wyeth Laboratories UK
New Lane
Havant
Hants PO9 2NG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

KIT CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

InductOs 12 mg
Kit pour implant
dibotermine alpha

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque kit contient 12 mg de dibotermine alpha, soit, après reconstitution,1,5 mg/mL de dibotermine alpha.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80
Matrice : collagène bovin de type I

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 kit pour implant contient :
1 flacon de 12 mg de poudre de dibotermine pour solution
1 flacon de solvant pour dibotermine alpha (10 mL d'eau PPI)
1 matrice stérile 7,5 x 10 cm
2 seringues stériles de 10 mL
2 aiguilles stériles de jauge 20.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour implantation périosseuse et à usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir aussi § 4.2. du RCP joint.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

A tenir hors de portée et de vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre 15°C et 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genetics Institute of Europe B.V.
Fraunhoferstrasse 15
D-82152 Planegg / Martinsried
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. MODE D'EMPLOI

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (PANNEAU SUPÉRIEUR)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

InductOs 12 mg
Kit pour implant
dibotermine alpha

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque kit contient 12 mg de dibotermine alpha, soit, après reconstitution,1,5 mg /mL de dibotermine alpha.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre: saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et polysorbate 80
Matrice: collagène bovin de type I

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 kit pour implant contient :
1 flacon de 12 mg de poudre de dibotermine pour solution
1 flacon de solvant pour dibotermine alpha (10 mL d'eau PPI)
1 matrice stérile 7,5 x 10 cm
2 seringues stériles de 10 mL
2 aiguilles stériles de jauge 20.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour implantation périosseuse et à usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir aussi § 4.2. du RCP joint.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

A tenir hors de portée et de vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre 15 °C et 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genetics Institute of Europe B.V.
Fraunhoferstrasse 15
D-82152 Planegg / Martinsried
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

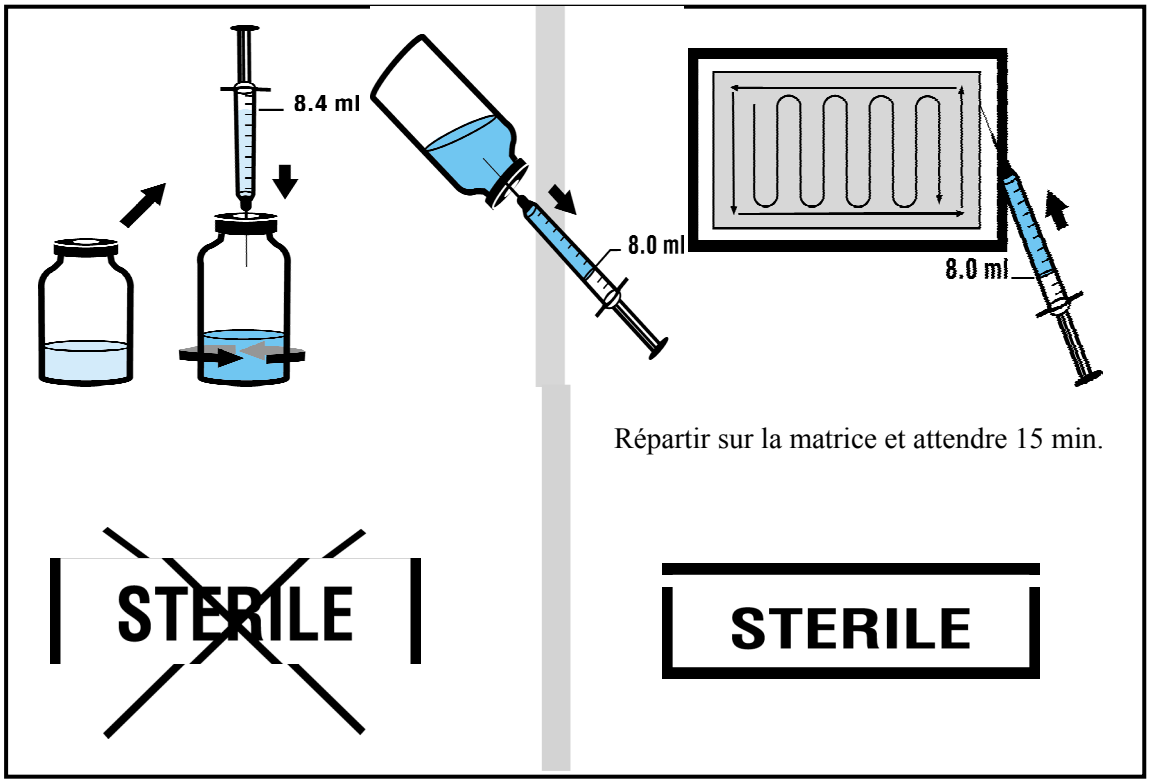
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. MODE D'EMPLOI

MENTIONS PARTICULIERES A FAIRE FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR OU S'IL N'Y EN A PAS, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE; ÉTIQUETTE DU PANNEAU INFÉRIEUR



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON DE PROTÉINE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

InductOs 12 mg kit pour implant
poudre pour solution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour le mode d'emploi, voir § 4.2 du RCP joint

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Le produit reconstitué contient 1,5 mg/mL de dibotermine alpha

Genetics Institute of Europe B.V.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON DE DILUANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour InductOs 12 mg kit pour implant

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour le mode d’emploi, voir § 4.2 du RCP joint

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL d'eau PPI

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA MATRICE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Matrice pour InductOs 12 mg kit pour implant
Collagène bovin de type I

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour implantation périosseuse et usage unique seulement. Pour le mode d'emploi, voir § 4.2 du RCP joint.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 matrice stérile (7,5x10 cm)

B. NOTICE

NOTICE

[Pour les médicaments disponibles sur ordonnance seulement]

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que InductOs ne vous soit administré.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Pour de plus amples informations, adressez-vous à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que InductOs? et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations nécessaires avant d'utiliser InductOs
3. Comment est utilisé InductOs ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels de InductOs ?
5. Comment conserver InductOs ?
6. Autres Informations

[Nom du médicament]
Le nom de ce médicament est InductOs 12mg kit pour implantation.
Dibotermine alpha.

[Composition détaillée de la (des) substance(s) active(s) et de l'(des) excipient(s)]
La substance active dans InductOs est dibotermine alpha (protéine-2 ostéogénique humaine recombinante) 12mg. Les autres composants sont le saccharose, la glycine, l'acide glutamique, le chlorure de sodium et le polysorbate 80. Les autres composants du kit sont un solvant (10 mL d'eau PPI) pour la reconstitution de la dibotermine alpha et une matrice (éponge de collagène bovin de type I).

[*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la mise en vente du lot s'il est différent]*

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Genetics Institute of Europe B.V.
Fraunhoferstrasse 15
D-82152 Planegg / Martinsried
Allemagne

Fabricant
Wyeth Laboratories
New Lane
Havant
Hants, PO9 2NG
Royaume-Uni

1. QU'EST-CE QUE InductOs? ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?
[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

InductOs est fourni en kit (poudre, solvant et matrice) pour implantation.

Le principe actif, la dibotermine alpha, appartient à un groupe de médicaments réparateur de l'os appelé Protéine Ostéogénique. La dibotermine alpha est produite par biotechnologie et est très similaire à une protéine présente dans l'organisme, impliquée dans la consolidation de fractures osseuses.

[Description physique des constituants par ex. forme, couleur, texture, empreinte]

La dibotermine alpha se présente dans le kit sous la forme d'une poudre blanche pour implantation. Après dissolution dans le solvant fourni (eau PPI), la solution obtenue est claire et limpide. La solution est répartie sur la matrice, qui est une éponge blanche constituée de collagène d'origine bovine. La matrice est mise en place sur l'os fracturé par le chirurgien, et permet de maintenir la dibotermine à l'endroit où la consolidation est requise. La matrice disparaît progressivement au fur et à mesure de la réparation de la fracture.

[Indications thérapeutiques]
InductOs est utilisé pour augmenter les chances de consolidation de votre fracture du tibia, accélérer la consolidation de votre fracture et diminuer la nécessité d'interventions supplémentaires pour aider à la réparation de votre fracture. InductOs est utilisé en plus du traitement et des soins standards des fractures d'os longs.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER InductOs

[Contre-indications absolues]

InductOs ne doit pas être utilisé :

- en cas d'hypersensibilité (allergie) connue à la dibotermine alpha, au collagène bovin ou à n'importe quel autre composant présent dans le médicament.
- si vous ne présentez pas un squelette adulte (croissance en cours).
- si vous avez une infection active au site de fracture ou si vous avez toute autre infection sévère.
- si votre médecin traitant considère que l'irrigation sanguine du site de fracture est inadéquate.
- pour traiter des fractures résultant d'une pathologie préexistante.
- si vous souffrez d'un cancer ou recevez un traitement anti-cancéreux.
- si vous êtes enceinte.

[Précautions particulières d'utilisation ; mises en garde spéciales]

Les infirmières et les médecins doivent prendre des précautions spéciales lorsqu'ils traitent votre fracture avec InductOs :

- Le(les) médecin(s) / l'(les) infirmière(s) doivent suivre le mode d'emploi (fourni dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)[1] pour InductOs) afin de s'assurer de l'action correcte d'InductOs.

- Votre médecin doit procéder au traitement chirurgical standard pour stabiliser votre fracture. InductOs ne doit pas être utilisé pour servir de support structurel ou assurer la stabilité mécanique de votre fracture.

- Votre médecin doit suivre les techniques hospitalières habituellement utilisées pour traiter l'os fracturé et les tissus endommagés et contrôler toute infection éventuelle dans la région de votre fracture.

Les précautions d'utilisation de InductOs suivantes doivent être abordées avec votre médecin :

- Vous devez informer votre médecin si vous souffrez d'une maladie auto-immune telle que polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome de Sjögren ou dermatomyosite/polymyosite. Votre médecin aura besoin de cette information avant de décider de prescrire InductOs pour traiter votre fracture.

- Le produit ne doit pas être utilisé dans les situations où une résorption osseuse transitoire peut provoquer un risque de fragilité osseuse, comme des fractures des extrémités des os longs, des fractures spinales (colonne vertébrale) ou en association avec la mise en place d'une endoprothèse lors d'une fracture de hanche.

- L'utilisation de InductOs peut provoquer la formation d'os dans les tissus environnants (ossification ectopique) avec des complications potentielles.

- Certains patients peuvent développer des anticorps contre InductOs. Bien qu'aucun effet nocif n'ait été constaté, les effets à long terme demeurent inconnus.

[1] RCP livré avec le kit

[Utilisation chez les femmes enceintes ou qui allaitent]

Grossesse

Les effets de InductOs chez les femmes enceintes ne sont pas connus. Le produit ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée relative au passage de la dibotermine alpha dans le lait humain. Demander conseil à votre médecin avant d'allaiter votre nourrisson.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines]

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet de InductOs sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

[Mises en garde sur la substance active et les excipients]

Informations importantes concernant certains composants de InductOs

Certains patients peuvent développer des anticorps (protéines produites par votre corps pour combattre une protéine étrangère) contre la dibotermine alpha ou contre le collagène de la matrice.
Dans les études cliniques, la présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables, comme des allergies ; il n'a pas non plus été établi que ceux-ci diminuaient l'efficacité de InductOs.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Utilisation de InductOs avec d'autres médicaments

Si vous êtes traité avec InductOs et que vous prenez des médicaments contre la douleur tels que l'aspirine ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, pour une période de temps assez longue (par ex. pendant plus de 14 jours), le drainage de la plaie peut s'en trouver augmenté. Cet écoulement supplémentaire de liquide n'a pas été associé à des problèmes au niveau de la guérison de la fracture ou de la plaie.

Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT EST UTILISÉ INDUCTOS ?

[Méthodes et/ou voie d'administration] & [Dosage]

InductOs est administré par votre médecin au cours d'une intervention chirurgicale. La préparation d'InductOs s'effectue dans la salle d'opération par l'équipe médicale. Votre médecin va ensuite chirurgicalement placer InductOs au niveau du site de lésion osseuse au moment du traitement de votre fracture. En fonction de l'ampleur de votre fracture et de la multiplicité des lésions, votre médecin aura à déterminer le nombre de kits de InductOs nécessaires à utiliser. De manière générale, une fracture est traitée avec le contenu d'un seul kit. 2 kits au maximum peuvent être utilisés.

Un mode d'emploi détaillé d'utilisation et d'administration correctes du produit, incluant sa préparation et son implantation, est fourni avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (voir section 4.2).

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS DE InductOs ?

Comme tous les médicaments, InductOs est susceptible de provoquer des effets indésirables. L'administration d'InductOs nécessite une intervention chirurgicale. Les effets secondaires les plus fréquemment (plus de 10 %) observés chez les patients lors des études cliniques ont été : douleur, gonflement, infection de la plaie et fièvre. Ces effets indésirables semblent être imputables aux blessures traumatiques subies par les patients ou à l'intervention chirurgicale elle-même, plutôt qu'à l'application de InductOs. Lors des études cliniques, douleur et infection ont été plus fréquemment observées chez les patients non traités par InductOs que chez ceux traités par InductOs. Parmi les

effets indésirables habituels (d'incidence de 1% à 10%), des céphalées, des signes indiquant un mauvais fonctionnement du pancréas (amylasémie), des taux abaissés de magnésium dans le sang et une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque ont été observés de façon légèrement plus fréquente chez les patients traités par InductOs que chez ceux non traités par le produit.

Si vous remarquez des effets inhabituels ou inattendus après le traitement de votre fracture avec InductOs, ou si vous avez tout autre problème, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER InductOs ?

Il ne vous sera pas demandé de conserver ce produit. L'hôpital prend en charge la conservation du produit à une température comprise entre +15°C et +30°C dans son emballage d'origine.

A tenir hors de portée et de vue des enfants.

- Tout produit non utilisé doit être éliminé conformément aux réglementations locales.

- Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Le Résumé des Caractéristiques du Produit est inclus dans le kit.

6. AUTRES INFORMATIONS

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

België/Belgique/Belgien
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Tél/Tel: + 32 10 49 47 11

Danmark
Wyeth Lederle Danmark
Produktionsvej 24
DK-2600 Glostrup
Tlf: + 45 44 88 88 05

Deutschland
Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstra□e 207
D-48159 Münster
Tel: + 49 251 2040

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου
GR-164 52 Αργυρούπολη
Αθήνα
Τηλ + 30 1 99 81 600

España
Wyeth Farma S.A.
Ctra. De Burgos, km.23
E-28700 San Sebasti□n de Los Reyes, Madrid
Tel: + 34 91 334 65 65

France
Yamanouchi Pharma France
Paroi Nord La Grande Arche
1, Parvis de La Défense
F-92044 Paris la Défense Cedex
Tél: + 33 1 55 91 75 00

Ireland
Yamanouchi Pharma Ltd.
Yamanouchi House
Pyrford Road
West Byfleet
Surrey KT14 6RA
Tel: + 44 1932 34 2291

Ísland
Austurbakki hf.
Köllunarklettsvegur 2
104 Reykjavík
Sími: + 563 4000

Italia
Yamanouchi Pharma S.p.A.
Via delle Industrie 2,
I – 20061 Carugate (Milano)
Tel: + 39 02 92 138 1

Luxembourg/Luxemburg
AHP Pharma S.A.
Rue du Bosquet, 15
B-1348 Louvain-la-Neuve
Belgique/Belgien
Tél: + 32 10 49 47 11

Nederland
Yamanouchi Pharma B.V.
Haagse Schouwweg 6
NL – 2332 KG Leiden
Tel: + 31 71 545 5854

Norge
Wyeth Lederle Norge
Postboks 313 Skøyen
0213 Oslo
Tel: + 47 22 128 410

Őesterreich
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Wien
Tel: + 43 1 89 1140

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 2
Arquiparque - Miraflores
P-1495-131 Algés
Tel: + 35 1 21 412 82 00

Suomi/Finland
Wyeth Lederle Finland
Rajatorpantie 41C
FIN-01640 Vantaa
Puh/Tlf: + 358 9 8520 2180

Sverige
Wyeth Lederle Nordiska AB
Box 1822
S-171 24 Solna
Tlf: + 46 8 470 3200

United Kingdom
Yamanouchi Pharma Ltd.
Yamanouchi House
Pyrford Road
West Byfleet
Surrey KT14 6RA
Tel: + 44 1932 34 2291